DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Março de 2019
Ano 19 - Número 224

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 5, n. 8 (Março/Abril de 2019) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 224

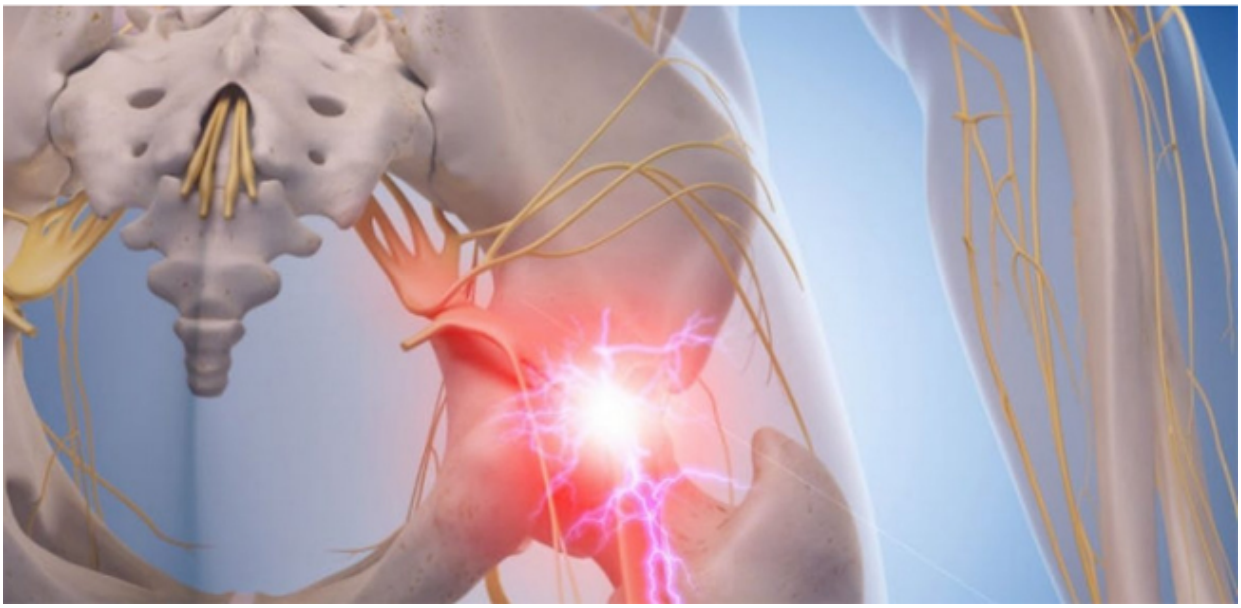
Chamada da Edição

Caros leitores, nesta edição de março de 2019 temos um compreensivo editorial sobre o canal iônico Nav1.8. Temos em nossa seção de Divulgação Científica alertas tratando de cremes tópicos para a dor, o uso de opioides e mortalidade em condições crônicas, a avaliação da dor em pacientes com deficiência e a educação em dor para culturas específicas. Na nossa seção de Ciência e Tecnologia temos alertas sobre o papel do sistema imune na dor neuropática, a biossíntese em leveduras de canabinoides, um novo inibidor do canal Cav3.2, a conectividade do neurônio e glia na dor e a dor nas costas e alterações morfoanatômicas na coluna vertebral... Boa Leitura!

Editorial do mês:

Nav 1.8

Andreza Urba de Quadros *



Nav são canais de sódio dependentes de voltagem, e temos abordado cada um deles nos editoriais do DOL (você pode consultar em http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores.html). Este mês, você saberá um pouco mais sobre um dos mais importantes Navs no contexto da dor: o 1.8.

Antes de falarmos sobre o Nav1.8, vamos relembrar alguns conceitos importantes sobre esses canais. Navs são a base da geração e condução do potencial de ação nos neurônios, e

são formados por subunidades α e β. As subunidades α são responsáveis pela formação do poro do canal, por onde passam os íons Na+, e compostas por 9 membros, cada um dos quais determina um canal diferente, nominados Nav1 a 9. Cada subunidade α pode estar co-expressa com uma ou mais subunidades β, resultando em diferentes propriedades biofísicas e em efeitos moduladores na atividade do canal.

O canal Nav1.8 é codificado pelo gene SCN10A e está expresso em neurônios sensoriais, majoritariamente de pequeno diâmetro (50-85% de fibras C e 9,5-13% em fibras A) – daí sua importância no contexto do estudo da dor. Nav1.8 pode ser encontrado tanto nas terminações livres dos nociceptores, como também nos nódulos de Ranvier - ao longo do axônio periférico e no corpo celular do neurônio primário, o gânglio da raiz dorsal (GRD). Não há qualquer expressão de Nav1.8 no sistema nervoso central: nem na medula espinal, nem no cérebro.

Nav1.8 é o principal canal Nav resistente à tetrodotoxina (TTX). A TTX, extraída do baiacu, é capaz de bloquear a atividade dos canais 1.1 a 1.7, mas não dos canais 1.8 e 1.9 – os mais modulados durante a dor. O resíduo aromático (Phe/Tyr) no ligante extracelular S5-6 no domínio 1 - crítico para ligação de TTX aos canais de sódio - é substituído por um resíduo Ser em Nav1.8, conferindo resistência a TTX. Ainda assim, a geração do potencial de ação depende de ambos, canais sensíveis e resistentes à TTX. A diferença se dá mais quando queremos estudar os canais 1.8 e 1.9. Bloqueamos os canais sensíveis com TTX e isolamos a atividade apenas desses dois últimos, resistentes – o que permite uma maior acurácia no estudo do papel desses canais na dor.

As principais características biofísicas de Nav1.8 são a abertura em potenciais positivos (despolarização), o

fechamento em potenciais negativos (hiperpolarização), a lenta inativação e a rápida recuperação após inativo, o que resulta em correntes mais prolongadas que qualquer outro canal Nav. Mais interessante, Nav1.8 é o canal mais resistente a inativação por estímulos frios, o que o torna importante no reconhecimento desse tipo de estímulo.

Nav1.8 é o canal Nav mais relevante na fisiopatologia da dor – tanto por suas características biofísicas, como por sua localização. É o canal mais extensivamente estudado e estabelecido como alvo farmacológico nesse contexto. Seria possível citar inúmeros estudos neste editorial, com resultados importantes, demonstrando a participação de Nav1.8 na dor. Tentaremos resumir esses dados, mas você pode consulta-los extensivamente nas referências bibliográficas citadas ao final deste texto.

Sabemos que Nav1.8 está diretamente relacionado à gênese da dor aguda em diferentes modelos experimentais, como CFA e carragenina, capsaicina e óleo de mostarda, não apenas na pata, mas também no peritôneo, indicando a participação desses canais também na dor visceral. Um estudo mostrou, por exemplo, que a hiperexcitabilidade de neurônios do GRD está reduzida em animais deficientes para Nav1.8 em modelo experimental de jejunite. Além disso, correntes de Nav1.8 aumentaram significativamente em modelos de gastrite, inflamação do trato urinário e colite.

Dessa forma, poderíamos pensar em duas opções: Nav1.8 está sendo mais expresso e/ou sua função está sendo modulada durante estímulos inflamatórios e nociceptivos, aumentando as correntes de sódio por ele geradas. De fato, sabemos que ambas as coisas acontecem, dependendo do estímulo. No caso da inflamação, a liberação local de mediadores inflamatórios por células imunes e lesadas é capaz de levar ao aumento da função de Nav1.8, por

diferente mecanismos. Alguns mediadores inflamatórios, como prostaglandina E2 (PGE2), bradicinina, adenosina, serotonina, TNF-α, IL-1β, CXCL12, CXCL13 e endotelina-1 (ET-1) são capazes de induzir a fosforilação de Nav1.8, por exemplo, via proteína quinases (PKA, PKC e p38). Essa reação leva ao aumento da amplitude das correntes de sódio de Nav1.8 e à mudança na dinâmica de ativação de inativação do canal – tornando-o ainda mais rápido e fácil de abrir e mais lento em inativar.

Não apenas na dor aguda e inflamatória, mas Nav1.8 está também envolvido na gênese e manutenção da dor crônica neuropática – de forma tão relevante que, em animais deficientes para Nav1.8 pode haver total impedimento da geração de qualquer hiperalgesia em alguns modelos experimentais. Após a lesão do nervo, há uma completa reorganização do nível de expressão, localização e função de Nav1.8 ao longo do neurônio. Os canais passam a ser expressos, por exemplo, nos neuromas em torno do local lesionado, levando não apenas à hipersensibilização do neurônio, mas também à geração de disparos ectópicos espontâneos. Animais deficientes para Nav1.8 apresentam até 50% menos disparos espontâneos que animais Nav1.8 normais, após uma lesão no nervo safeno, por exemplo. Em modelo experimental de ligação do nervo espinal, há co-localização de MAPK e p38 com Nav1.8 no neuroma. A fosforilação resultante dessa interação leva a um aumento nas correntes de Nav1.8 e na sensibilização do neurônio.

Entretanto, o fato de Nav1.8 ter sua função aumentada no nervo lesionado não significa que está mais expresso. Estudos mostram que os níveis de expressão propriamente dita do canal estão reduzidos nos neurônios lesionados, mas aumentados em neurônios vizinhos, reforçando o conceito de reorganização que acontece durante a dor neuropática. Somam-se, portanto, função aumentada no local da lesão e

função e expressão aumentados em neurônios vizinhos – o painel perfeito para a hipersensibilização do neurônio e geração de potenciais espontâneos. Essa reorganização foi observada não apenas em roedores, mas também em humanos. Em pacientes com lesão do plexo braquial, Nav1.8 está reduzido nos GRD cervicais, mas aumentados nas fibras periféricas próximas ao local da lesão.

De uma maneira geral, após a lesão de um nervo, há uma reação inflamatória inicial, no sentido de reparar o tecido danificado. Nesse contexto, há liberação de diversos mediadores inflamatórios, que como já vimos, são capazes de modular a função de Nav1.8. Mas no contexto de lesão do nervo, somam-se ainda fatores de crescimento, como o NGF, BNDF e GDNF – todos capazes de aumentar a função de Nav1.8. O NGF, por exemplo, aumenta a densidade da corrente de TTX-R em subpopulações específicas de neurônios sensoriais, levando a um aumento da excitabilidade aferente nociceptiva.

Não apenas na dor neuropática induzida por lesão mecânica, mas também na neuropatia diabética, Nav1.8 é bastante relevante. Em modelo experimental de diabetes induzida por estreptozotocina (STZ), apesar de haver uma redução na expressão de Nav1.8, há um significativo aumento na corrente em neurônios de pequeno diâmetro, além de alteração nos tempos de ativação e inativação do canal, o bastante para gerar hipersensibilidade. Esse dado nos revela que a alteração de função é biologicamente mais relevante que a alteração na expressão do canal, ao ponto de uma poder compensar a redução da outra. Um trabalho muito bonito e bastante citado, publicado na revista Nature, mostra que o metilglioxal, um metabólito da glicose que se acumula na diabetes, é capaz de facilitar a abertura de Nav1.8. Também, o bloqueio de Nav1.8 em ratos diabéticos com a molécula Abbott A803467, é capaz de atenuar a alodinia

mecânica e a hiperalgesia térmica mais eficazmente que o tratamento com lidocaína.

Além de mediadores inflamatórios, proteínas quinases e fatores de crescimento, a análise proteômica identificou outras moléculas capazes de alterar a função de Nav1.8. Um dos mecanismos de regulação fisiológica da excitabilidade neuronal é a internalização de canais Nav para o retículo endoplasmático, reduzindo sua disponibilidade na membrana e consequentemente a função resultante. Esse processo é principalmente regulado por clatrina e pela ubiquitina ligase Nedd4-2. Algumas moléculas, no entanto, resgatam os canais do retículo, tornando-os disponíveis novamente – moléculas geralmente moduladas após inflamação ou lesão do nervo. A anexina II, por exemplo, expressa em altos níveis no GRD, se liga diretamente ao terminal amino de Nav1.8, facilitando sua translocação para a superfície celular e, portanto, aumentando as correntes funcionais. Outra molécula que aumenta o trânsito de canais para a membrana celular é a cinesina KIF5BA, cuja afinidade pelo canal aumenta durante a inflamação. A anquirina G controla a localização de Nav1.8 ao longo da fibra e a interação com calmodulina regula a função do canal.

Diante disso de tudo isso então, quais as perspectivas clínicas do bloqueio de Nav1.8?

Poderíamos pensar inicialmente nos anestésicos locais, fármacos bloqueadores de canal de sódio. Essas moléculas, no entanto, não são seletivas. Por esse motivo têm sérias restrições a seu uso sistêmico – que leva a convulsões, ataxia, confusão, sedação ou mesmo óbito. Diante, no entanto, da relevância do alvo terapêutico que é Nav1.8, diversas companhias farmacêuticas têm dedicado esforços no desenvolvimento de moléculas seletivas ao canal, como a Pfizer e a Abbott. A molécula A803467, da Abbott, por

exemplo, tem seletividade 100 vezes maior a Nav1.8 do que a qualquer outra isoforma de Nav e já demonstrou eficácia em inúmeros modelos de dor aguda, inflamatória e neuropática. Estudos estruturais funcionais revelam que o local de ligação de A8034637 se sobrepõe parcialmente ao da tetracaína, sugerindo que a seletividade da isoforma pode ser alcançada em locais próximos aos da ligação de anestésicos locais. Como A803467 tem baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade oral em roedores, limitando a administração deste agente, modificações estruturais são necessárias. Mais recentemente, a Pfizer publicou os dados da molécula PF-01247324 (estruturalmente semelhante à lamotrigina), seletiva a Nav1.8 e com boa biodisponibilidade por via oral. Esse composto foi eficaz em aliviar tanto a dor inflamatória (induzida por carragenina e por CFA) quanto a dor neuropática em diferentes modelos experimentais.

Sempre dizemos aqui que os estudos estão avançando, e isso é uma grande verdade! Certamente podemos esperar boas surpresas das moléculas bloqueadoras de Nav1.8 nos próximos anos.

Longe de esgotar as informações sobre Nav1.8, esperamos que este editorial tenha direcionado seus conhecimentos a buscar sobre aspectos específicos do canal. Boa sorte!

Referências bibliográficas principais:

- Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Pain Signaling. Physiol Rev. 2019; 99(2):1079-1151.
- Tibbs GR, Posson DJ, Goldstein PA. Voltage-Gated Ion Channels in the PNS: Novel Therapies for Neuropathic Pain? Trends Pharmacol Sci. 2016;37(7):522-542.

- Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004; 44:371-97.
- Habib AM, Wood JN, Cox JJ. Sodium channels and pain. Handb Exp Pharmacol. 2015; 227:39-56.
- Han C, Huang J, Waxman SG. Sodium channel Nav1.8: Emerging links to human disease. Neurology. 2016; 86(5):473-83.
- Zuliani V, Rivara M, Fantini M, Costantino G. Sodium channel blockers for neuropathic pain. Expert Opin Ther Pat. 2010; 20(6):755-79.

---

* Farmacêutica, pós-doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

1. Terapia com creme tópico para tratamento da dor não tem efeito

Cremes para tratamento da dor com alto custo e pouco eficientes

Fármacos na formulação de cremes para tratar a dor não são eficazes comparado ao placebo teste. Os resultados desse estudo aleatório duplo-cego e controlado mostrou que não houve diferenças na redução dos escores médios de dor entre os grupos de tratamento e controle para pacientes com dor neuropática, dor nociceptiva ou dor crônica localizada mista. Além desse achado, outro ponto importante seriam os altos custos desses cremes sem eficiência farmacológica para tratamento da dor. A formulação destes cremes incluem fármacos como cetamina, baclofeno, ciclobenzaprina e lidocaína. No entanto, até agora, pouco se sabe sobre sua eficácia em proporcionar

alívio significativo da dor neuropática. Para determinar a eficácia de cremes compostos para dor crônica, os pesquisadores incluíram 399 pacientes com dor localizada classificada pelo médico assistente de cada paciente como neuropática (n = 133), nociceptiva (n = 133) ou mista (n = 133). Para serem incluídos, os participantes tinham que ter dor localizada, incluindo na face, costas ou nádegas, pescoço, abdômen, tórax, virilha ou até duas extremidades. Eles também foram obrigados a ter uma pontuação média de dor de quatro ou mais em uma escala de classificação numérica de 10 pontos durante a semana anterior, e ter sintomas com duração superior a 6 semanas. Os resultados demonstraram que não houve diferença no escore de dor ou redução de medicação para qualquer tipo de classificação de dor ou para todos os pacientes em 1 e 3 meses entre os grupos de drogas e placebo.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referência: Brutcher RE1, Kurihara C1, Bicket MC2, Moussavian-Yousefi P1, Reece DE3, Solomon LM4, Griffith SR3, Jamison DE3, Cohen SP5. Compounded Topical Pain Creams to Treat Localized Chronic Pain: A Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med. 2019.

Alerta submetido em 19/03/2019 e aceito em 19/03/2019.

2. Associação do tramadol com as causas de mortalidade em pacientes com osteoartrite

Uso do tramadol e associação com mortalidade

O principal objetivo da terapia médica em pacientes com osteoartrite é o controle da dor, buscando evitar a toxicidade causada pelos medicamentos. A Academia Americana de Ortopedia recomenda o tramadol junto com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) como primeiras escolhas no tratamento da osteoartrite sintomática. Fazendo com que a prescrição de tramadol dobrasse de 5% para 10% de 2003 a 2009 nos Estados Unidos.

Devido a forte adesão ao uso de tramadol, o estudo realizado no Departamento de Ortopedia do Hospital de Xangai junto com a Escola de Medicina de Harvard examinou a associação da prescrição inicial de tramadol com a mortalidade de pacientes com osteoartrite comparada com de pacientes com prescrição inicial de analgésicos alternativos.

Foram considerados elegíveis os pacientes com 50 anos ou mais, diagnosticados com osteoartrite com base no Read

(códigos de terminologia clínica padrão usado na clínica geral no Reino Unido) entre 2000 a 2015.

Foram conduzidos 5 estudos de avaliação e comparação de score, comparando todas as causas de mortalidade entre pacientes que receberam prescrição inicial de tramadol e pacientes que receberam prescrição inicial dos seguintes medicamentos: naproxeno ou diclofenaco (comumente prescritos AINEs não seletivos), celecoxibe ou etoricoxibe (inibidores da ciclooxigenase 2 [COX-2]) ou codeína (um opióide fraco comumente prescrito).

Após avaliação de 88.902 pacientes, Zeng e colaboradores demonstraram que a prescrição inicial de tramadol está associada ao aumento de mortalidade dos pacientes quando comparado com pacientes que tiveram AINEs descritos inicialmente para tratamento da dor causada por osteoartrite. Considerando que os participantes com prescrição inicial de tramadol tiveram maior carga de comorbidade do que aqueles com prescrição inicial de AINEs, o que estaria relacionado com a maior taxa de mortalidade.

Alexandre Gomes de Macedo Maganin

Referência: Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, Lu N, Wei J, Choi HK, Lei G, Zhang Y. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. JAMA. 2019; 321(10):969-982.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

3. Avaliação da dor na demência avançada

Artigo demonstra dificuldade de avaliar e tratar a dor em pessoas com demência avançada

A dor em combinação com a demência é uma condição comum que torna o reconhecimento da dor significativamente mais difícil (devido a comunicação verbal prejudicada), consequentemente sua avaliação e tratamento, sendo necessário assim o uso de ferramentas que auxiliem a avaliar este tipo de acometimento. O levantamento da prevalência mundial de demência aponta até 50% dos moradores idosos apresentam ambas as queixas simultaneamente. O estudo utilizou como principal parâmetro a Escala alemã de Avaliação da Dor em Pessoas com Demência Avançada (PNAD-G), além de outras três que são bastante utilizadas, compreendendo o Instrumento de Observação para Avaliar a Dor em Idosos com Demência (BISAD), o Checklist de indicadores de Dor Não-Verbal (CNPI) e Algoplus. Além disso, foi-se avaliada a resposta de um opióide (oxicodona) em relação ao grupo placebo, no qual demonstrou desse caso, pouca significância terapêutica (redução de 2,8 e 1,6 nos níveis de dor, respectivamente). Igualmente, nenhuma das 3 ferramentas observacionais complementares foi capaz de demonstrar uma diferença significativa entre grupos de estudo. No entanto, as correlações entre as 4 ferramentas foram consideradas com

marcadores de moderados a altos. Uma série de possíveis razões para esta observação, tais como responsividade, fatores emocionais, exibição de sinais de dor e a eficácia do analgésico na demência avançada são tópicos discutidos no artigo. A avaliação de dor em população vulnerável é complexa, mas possível. A eficácia da intervenção na melhora do paciente foi possível, embora não tenha demonstrado diferença estatística entre a intervenção farmacológica e o grupo placebo.

Fernanda de Souza Silva

Referência: Lukas A, Hagg-Grün U, Mayer B, Fischer T, Schuler M. Pain assessment in advanced dementia. Validity of the German PAINAD-a prospective double-blind randomised placebo-controlled trial. Pain. 2019; 160(3):742-753.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

4. Educação em dor em diferentes culturas

Adequando a cada realidade cultural

A Educação em Neurociência da Dor (PNE) é uma abordagem eficaz para a dor crônica, onde o objetivo do ensino passa por entender a história e o desenvolvimento da PNE como um conceito terapêutico, desenvolvendo maior compreensão da PNE, o que é e como é usado na prática clínica, de modo a conseguir uma maior conscientização da base de evidências disponível e a aplicabilidade dos resultados à prática clínica. No entretando, estas evidências são muitas vezes provenientes de populações caucasianas, de maneira que sutilezas culturais e de gênero podem ser importantes devido a variações culturais das crenças e entendimento da dor. Um trabalho recente realizou uma

técnica de entrevistas estruturadas com especialistas e pacientes e muito utilizada para gestão estratégica, chamada método Delphi, para desenvolver um modelo de PNE para a população turca. Este material esta sendo agora avaliado para verificar sua eficiência como material educacional para pacientes turcos na prática clínica.

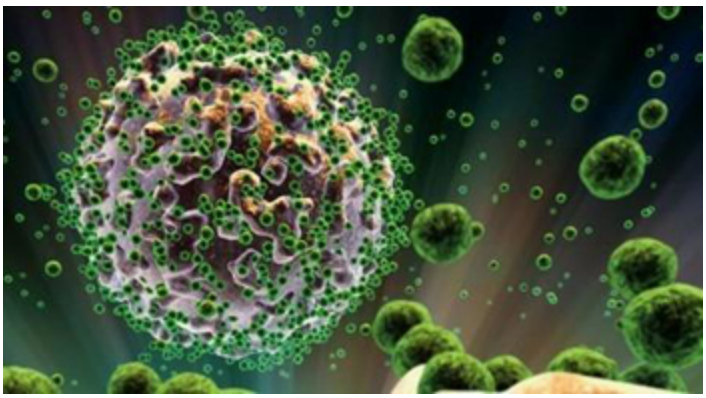
Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência: Orhan C, Cagnie B, Favoreel A, Van Looveren E, Akel U, Mukhtar NB, De Meulemeester K, Pas R, Lenoir D, Meeus M. Development of culturally sensitive Pain Neuroscience Education for first-generation Turkish patients with chronic pain: A modified Delphi study. Musculoskelet Sci Pract. 2019; 39:1-9.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

5. Células naturais degeneram aferentes sensitivos

Células assassinas naturais



Natural Killer Cells, ou célula natural “killer”, se refere a um tipo de linfócito, um glóbulo branco, que é parte do sistema imune inato do organismo e tem a função principal de atuar na destruição de células tumorais ou infectadas por vírus. Além disso, estas células NK do sistema imune podem infiltrar em tecidos lesados, como um neurônio em um nervo periférico, por exemplo, e há uma correlação entre a presença de células NK nestes nervos e a severidade da algumas formas de neuropatias. Aqui vale lembrar que as neuropatias são doenças dolorosas crônicas, caracterizadas de maneira geral pela lesão de neurônios sensoriais que vem a compor os nervos periféricos, dentre outros.

Assim, um grupo de pesquisadores da Universidade Nacional de Seul, na Coreia, em colaboração com universidades da

Inglaterra e França, decidiu investigar as respostas e as consequências funcionais da interação de células NK no contexto da lesão nervosa periférica em roedores (ratos) adultos.

Os axônios de neurônios sensoriais degeneram após a separação de seu corpo celular, porém uma lesão parcial dos nervos periféricos pode deixar a integridade dos axônios danificados parcialmente preservada. Contudo, a informação de que houve uma lesão é passada ao sistema imune que precisa remover os nervos lesados permitindo a regeneração dos mesmos. Este processo de destruição de axônios lesados é conhecido como degeneração Walleriana e leva ainda a destruição de axônios distais ao local da lesão. Assim, o objetivo da degeneração Walleriana é nobre, auxiliar as células do sistema imune na remoção de “restos” de neurônios lesados, contudo, esta degeneração generalizada contribui com os sintomas da dor neuropática devido a má-adaptação do sistema.

Neste sentido, no atual estudo os pesquisadores utilizaram um modelo de lesão parcial de nervos periféricos suficiente para causar a perda total da sensação de picada de agulha a partir de 1 dia após a lesão nervosa em todos os animais submetidos ao modelo, com recuperação da sensação evocada apenas uma semana depois, quando os animais mostraram hipersensibilidade pós-lesão característica da dor neuropática.

Os pesquisadores identificaram células NK que poderiam ser citotóxicas de maneira específica aos neurônios sensoriais de nervos periféricos lesados, assim, outros nervos não sofreriam degeneração, como ocorre na degeneração Walleriana. O aprimoramento desse mecanismo de degeneração dependente de células NK aumentou a depuração de axônios danificados, resultando em níveis

mais baixos de hipersensibilidade mecânica pós-lesão. Isso foi alcançado pela identificação de um ligante para o receptor das células NK, grupo 2D (NKG2D). Este ligante é o ácido retinóico precoce 1 (RAE1) e, uma vez presente especificamente nos neurônios sensoriais de nervos periféricos lesados, acaba guiando a infiltração das células NK a estes neurônios. Através de uma combinação de ablação celular genética e estimulação do complexo citocina-anticorpo, os pesquisadores demonstraram que a função das células NK reduziu a incidência de hipersensibilidade pós-lesão.

Este mecanismo neuroimune de degeneração de axônios sensoriais danificados, mediada por células NK, pode complementar a degeneração Walleriana, e sugere o potencial terapêutico de modular a função das células NK como forma de terapia para o tratamento de neuropatias.

Cássia Regina da Silva

Referência: Davies AJ, Kim HW, Gonzalez-Cano R, Choi J, Back SK, Roh SE, Johnson E, Gabriac M, Kim MS, Lee J, Lee JE, Kim YS, Bae YC, Kim SJ, Lee KM, Na HS, Riva P, Latremoliere A, Rinaldi S, Ugolini S, Costigan M, Oh SB. Natural Killer Cells Degenerate Intact Sensory Afferents following Nerve Injury. Cell. 2019; 176(4):716-728.e18.

Alerta submetido em 05/02/2019 e aceito em 17/03/2019.

6. Biossíntese completa de canabinoides e seus análogos não naturais em leveduras

Cepas de leveduras são capazes de sintetizar principais canabinoides

Há milênios de anos a Cannabis sativa L. foi cultivada e utilizada como uma planta medicinal por todo o mundo. Canabinoides, princípios ativos constituintes desta planta, e seus análogos foram estudados para potenciais aplicações terapêuticas, obtendo-se formulações de Canabinoides aprovadas como medicamentos, sendo as prescritas em diversos países para uma série de enfermidades. A programação de legalização da cannabis, a baixa abundancia da quantidade de plantas e a complexidade de síntese química em massa dos Canabinoides dificultam estudos e o uso medicinal da planta.

A plantação e o cultivo da cannabis geram custo e elevado potencial de destruição ambiental, devido à necessidade de grande aporte nutricional, hidratação absorção de luz.

O estudo apresentou um processo de produção de dos principais canabinoides – ácido cannabigerólico, ácido 9-tetrahidrocanabinólico , ácido canabidiolico, ácido 9 -tetrahidrocanabivarínico e ácido canabidivarínico – a partir

de açucares simples, galactose, sintetizados naturalmente por cepas modificadas de Saccharomyces cerevisiae.

Foram projetamos a via nativa de mevalonato para fornecer um alto fluxo de geranil pirofosfato e introduziu-se uma via biossintética hexanoil-CoA derivada de múltiplos organismos e heteróloga, introduzindo-se também os genes da Cannabis que codificam as enzimas envolvidas na biossíntese do ácido olivetólico, bem como o gene para uma enzima previamente desconhecida com geranilpirofosfato, relacionada à atividade de geraniltransferase de olivetolato e os genes correspondentes às sintetases de Canabinoides.

Foi possível obter a produção dos Canabinoides desejados com a modificação realizada nas cepas. Portanto, o trabalho apresenta uma plataforma para a produção de Canabinoides naturais e não naturais que permitirá um estudo mais rigoroso desses compostos e poderá ser usado no desenvolvimento de tratamentos para uma variedade de problemas de saúde humana, incluindo seu uso como analgésico.

Mariane Aparecida da Silva Marques

Referência: Luo X, Reiter MA, d'Espaux L, Wong J, Denby CM, Lechner A, Zhang Y, Grzybowski AT, Harth S, Lin W, Lee H, Yu C, Shin J, Deng K Benites VT, Wang G, Baidoo EEK, Chen Y, Dev I, Petzold CJ, Keasling JD. Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. Nature. 2019; 567(7746):123-126.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

7. Inibição de canais de cálcio CaV3.2

Um novo alvo terapêutico para a hipersensibilidade do cólon

Dores abdominais são geralmente associadas com doenças de cunho inflamatório como a síndrome do intestino irritável ou ainda a doença inflamatória intestinal. O manejo terapêutico ainda é bastante limitado seja pela ausência de mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia dessas condições. O recrudescimento da resposta inflamatória associado com a condição já instalada favorece o desenvolvimento e manutenção de sinais e sintomas clínicos característicos dessas condições. Tais eventos patológicos impõem redução na qualidade de vida de indivíduos acometidos, além dos aspectos econômicos envolvidos. A farmacoterapia atual envolve o uso de drogas analgésicas e anti-inflamatórias, contudo efeitos adversos relacionados ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais ou mesmo analgésicos opioides são aspectos negativos dessa abordagem terapêutica. Nesse sentido, faz-se necessário elucidar novos alvos terapêuticos cuja inibição seja capaz de dirimir processos álgicos ou inflamatórios. Este estudo publicado por Picard e colaboradores no ano de 2019 e publicado no British Journal of Pharmacology traz evidências que canais de cálcio Cav3.2 pré-sinápticos localizados em fibras tipo C estão envolvidos na hipersensibilidade inflamatória associada com inflamação de baixo grau, sugerindo-se que a inibição desses canais sejam uma

abordagem terapêutica atrativa para o alívio da hipersensibilidade do cólon.

Francisco Isaac Fernandes Gomes

Referência: Picard E, Carvalho FA, Agosti F, Bourinet E, Ardid D, Eschalier A, Daulhac L, Mallet C. Inhibition of Cav 3.2 calcium channels: A new target for colonic hypersensitivity associated with low-grade inflammation. Br J Pharmacol. 2019. doi: 10.1111/bph.14608.

Alerta submetido em 21/03/2019 e aceito em 21/03/2019.

8. Neurônios e células satélites

Mais conectados na dor

Gânglios sensoriais contêm neurônios responsáveis pela transmissão do tato, dor e temperatura. Estes neurônios são envolvidos por células satélites gliais (SGCs), as quais apresentam funções similares aos astrócitos no sistema nervoso central. Sabe-se que em situações de dor crônica ocorre o aumento do número de acoplamentos com junções comunicantes entre SGCs, entre neurônios e entre SGC e neurônio (SGC-neurônio), tanto nos gânglios trigeminais quanto em gânglios da raiz dorsal. Um grupo de pesquisadores de Israel testou o acoplamento nessas três diferentes configurações de pares celulares no gânglio trigeminal (GT) isolado e em cultura de células. Os autores deste estudo injetaram LPS (para induzir inflamação sistêmica), e realizaram os testes através do uso de técnicas de patch-clamp e uso do corante Lucifer yellow (impermeável à membrana plasmática) para avaliar sua propagação através das junções para outras células. Os resultados demonstram que a injeção do corante no citoplasma dos neurônios do (GT) gerava uma fluorescência local que se espalhava as células satélites vizinhas, sugerindo uma interação entre SGC-neurônio no gânglio intacto. Da mesma forma, aplicando o mesmo protocolo foi observado um aumento da comunicação citoplasmática entre SGC-neurônio e entre SGC-SGC. A utilização de inibidores de junções comunicantes reduziu de o

espalhamento deste corante, confirmando que o acoplamento ocorre através dessas junções. Foi verificada a presença de condutância juncional bidirecional nas três configurações de pares, sendo mais intensa a comunicação entre SGC-SGC. Diferenças nos perfis de condutância na interação entre SGC-neurônio e SGC-SGC sugerem que estas junções comunicantes são formadas por diferentes tipos de conexinas. Por fim, foi testado a influência do acoplamento SGC-neurônio na excitabilidade neuronal. O experimento ocorreu através da aplicação de 3 diferentes tipos de correntes em neurônios (correntes supralimiares, correntes longas com amplitude suficiente para levar a disparos e série de pulsos) durante a despolarização ou hiperpolarização da SGC acoplada. Os resultados mostram que a hiperpolarização da SGC leva ao aumento de limiar de disparo do potencial de ação e redução da frequência de disparos deste neurônio acoplado. Já a despolarização da SGC levou a uma menor latência e aumento do número dos disparos do neurônio acoplado. Dessa maneira, associa-se a hiperexcitabilidade dos neurônios em situações de dor com o aumento das junções comunicantes entre esses tipos celulares, assim como a redução da excitabilidade neuronal pela hiperpolarização de SGC acoplada, demonstrando novo mecanismo envolvido na dor crônica.

Pedro Antônio Alves Vieira

Rangel Leal Silva

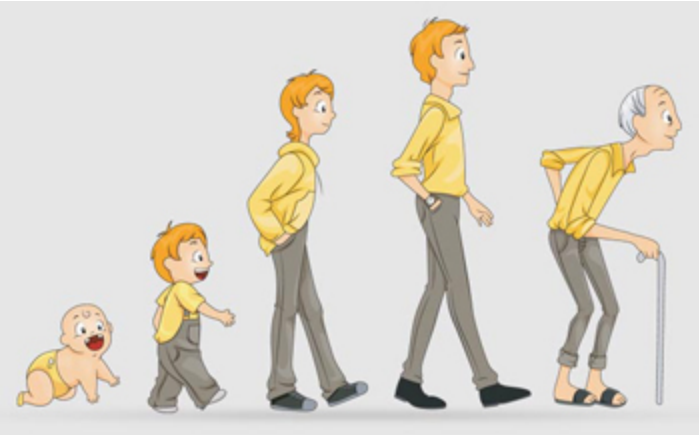
Referência: Spray DC, Iglesias R, Shraer N, Suadicani SO, Belzer V, Hanstein R, Hanani M. Gap junction mediated

signaling between satellite glia and neurons in trigeminal ganglia. Glia. 2019; 67(5):791-801.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

9. Associações entre dor nas costas na idade adulta e a forma da coluna na velhice

A forma de sua coluna pode te dizer mais do que você imagina...



A dor nas costas é uma condição musculoesquelética e uma desordem multifatorial complexa, a qual se evidencia em todo o mundo e é uma das principais causas de anos vividos com incapacidade. Esta condição afeta pessoas de todas as idades e suas consequências tanto para o indivíduo quanto para a sociedade são consideráveis. Estudos recentes demonstraram que cada indivíduo possui uma forma de coluna intrínseca que é parcialmente mantida durante as alterações posturais. Um estudo então examinou se a dor nas costas na idade adulta estava associada à forma da

coluna aos 60-64 anos de idade. Os dados foram obtidos através de 1405 participantes da Pesquisa Nacional de Saúde e Desenvolvimento do MRC, num estudo de coorte de nascimento britânica. As dores nas costas foram verificadas aos 36, 43, 53 e 60-64 anos durante entrevistas com enfermeiros. A forma da coluna toracolombar foi gerada usando imagens de absorciometria de raio-X de dupla energia lateral avaliadas na idade de 60-64 anos. Modelos de regressão linear foram usados para testar associações de modos de forma de coluna com: (1) exposição cumulativa à dor nas costas; (2) relatos de dor nas costas durante diferentes períodos da vida adulta. Após o ajuste para o sexo, maior exposição cumulativa à dor nas costas na vida adulta foi associada com disco L4-5 em forma de cunha (escores SM4 inferiores) e espaços discais menores (escores SM8 maiores) em ambos os sexos. Além disso, o relato de dor nas costas aos 53 anos e/ou 60-64 anos foi associado com menor espaço no disco L4-5 em homens, mas não em mulheres. Esses achados sugerem que a dor nas costas na idade adulta pode estar associada a variações específicas nas formas da coluna na velhice precoce.

Graziele Carolina Zanata

Rangel Leal Silva

Referência: Muthuri SG, Pavlova AV, Saunders FR, Hardy RJ, Gregory JS, Barr RJ, Martin KR, Adams JE, Kuh D, Aspden RM, Cooper R. Associations between back pain across adulthood and spine shape in early old age in a British birth cohort. Sci Rep. 2018; 8(1):16309.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

    - Amanda Paula de Mendonça da Costa

- Fernanda de Souza Silva
- Giovanna França Alves
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Isabela Paulo Silva Amaral
- Letícia Ferreira Américo
- Letícia Menezes Rodrigues
- Mariane Aparecida da Silva Marques
- Marília Pereira da Silva
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thayná Moreira Gomes Marra

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em

Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King’s College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.